

- 12) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. Health. 5(12A): 97-102, 2013.
- 13) 原田敦. ヒッププロテクターの使用評価状況. ヒトの運動機能と移動のための次世代技術開発～使用者に寄り添う支援危機の普及に向けて～. 編集者 井上剛伸 発行者 吉田隆 発行所エヌ・ティー・エス 2014. 2. 10 初版 東京 69-72, 2014.
- 14) 原田敦. サルコペニアとロコモティブシンドローム. 医学のあゆみ 248(9): 703-709, 2014.
- 15) 松井康素、原田敦. 特集 老化と生体運動機能 Review 関節の老化. CLINICAL CALCIUM 23(1): 15-22, 2013.
- 16) 原田敦. 特集 サルコペニア—筋研究の最前線— サルコペニアの定義や診断基準. Bone Joint Nerve 3(1): 9-13, 2013.
- 17) 斎藤充、原田敦、村木重之、重本和宏. 特集 サルコペニア—筋研究の最前線— 座談会 サルコペニア—筋研究の最前線—. Bone Joint Nerve 3(1): 139-149, 2013.
- 18) 原田敦. DXA による筋肉の評価. CLINICAL CALCIUM 23(3): 361-364, 2013.
- 19) 飛田哲朗、原田敦. サルコペニアの診断法～高齢者の転倒・骨折予防を目的として～ CLINICAL CALCIUM 23(5): 707-712, 2013.
- 20) 原田敦. サルコペニアの診断. 腎と骨代謝 26(2): 119-125, 2013.
- 21) 原田敦. 医療面接・身体診察. 日本臨床 最新の骨粗鬆症学—骨粗鬆症の最新知見— 71: 211-216, 2013.
- 22) 松井康素、原田敦. 関節疾患、ロコモティブシンドローム. 老年医学 系統講義テキスト 編集 日本老年医学会 東京 245-249, 2013.
- 23) 原田敦. 片足立ち訓練やスクワット訓練による筋力強化が有効 サルコペニアの実態. Medical Tribune 46(23): 24, 2013.
- 24) 原田敦、若尾典充、根本哲也. 大腿骨近位部の骨構造と骨強度—加齢変化と治療による変化—. CLINICAL CALCIUM 23(7): 943-950, 2013.
- 25) 原田敦. サルコペニアの概念と現状ならびに診断について. ANTI-AGING MEDICINE 9(4): 18-21, 2013.
- 26) 原田敦. 知る、診る、防ぐ! ロコモティブシンドローム 虚弱. 関節外科 32(10): 1129-1133, 2013.
- 27) 原田敦. 転倒・骨折が起きにくい環境を整えよう. シルバー産業新聞 2013. 11. 10 第 205 号, 2013.

28) 原田敦. インタビュー 転倒外力の軽減にヒッププロテクター衝撃吸収マットの活用も. シルバー産業新聞 2013. 12. 10 第206号, 2013.

2. 学会発表

1) 原田敦. 骨粗鬆症と転倒リスクから考える骨折予防. 高知県整形外科医会学術講演会. 2013年4月11日. 高知

2) 原田敦. 転倒と骨折ーリスク診断とその治療ー. 健康長寿医療フォーラム in 名古屋 2013. 2013年4月13日. 名古屋

3) 原田敦. 大腿骨近位部骨折健側の骨補強法開発. 第39回日本骨折治療学会. 2013年6月29日. 久留米

4) 原田敦. ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症. 骨粗鬆症治療フォーラム. 2013年7月17日. 名古屋

5) 原田敦. 高齢化に伴う機能低下に備えるロコモティブシンドロームの予防等. 健康運動指導士登録更新講習会. 2013年8月3日. 名古屋

6) 原田敦. 加齢に伴う骨と筋肉の減少ー骨粗鬆症とサルコペニアー. 第20回記念日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会 “前田利家” ランチョンセミナー. 2013年9月6日. 名古屋

7) 原田敦. サルコペニアの現況と今後. 第5回北勢整形外科懇話会. 2013年9月11

日. 四日市

8) 原田敦. 転倒と骨折の予防. 第3回知多Primary Care研究会. 2013年9月19日. 半田

9) 原田敦. 転倒とサルコペニア. 転倒予防医学研究会 10周年記念 市民健康セミナー 明るく 元気に いきいきと ー楽しく運動、しっかり栄養ー. 2013年9月29日. 東京

10) 原田敦. 転倒予防を視野に入れた骨粗鬆症治療. 転倒予防医学研究会第10回研究集会 ランチョンセミナー2 転倒・骨折予防のために 治療からシームレスなケアを. 2013年10月6日. 東京

11) 原田敦. サルコペニア. CBC テレビ「イッポウ」18:15-18:40. 2013年10月7日. 名古屋

12) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、笠井健広、伊藤定之、根本哲也、萩野浩. 大腿骨近位部骨折対側の骨補強法開発: 骨粗鬆症の手術療法の試み. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013年10月11日. 大阪

13) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝. アレンジメントには筋量も増加させる可能性がある. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013年10月12日. 大阪

14) 原田敦. 加齢に伴う筋肉減少症ーサルコペニアの現況ー. 第3回運動器抗加齢医学研究会. 2013年11月16日. 東京

15) 原田敦. ロコモティブシンドロームとは～いつまでも自分の足で歩くために～. 武豊町保健センター 第31回健康教育講演. 2013年11月21日. 武豊町

16) 原田敦. サルコペニアの現状と今後. 第25回日本老年医学会中国地方会 教育企画. 2013年11月23日. 岡山

17) 原田敦. 高齢者の転倒について. 名古屋テレビ ドデスカ!. 2013年11月29日. 名古屋

18) 原田敦. サルコペニアの現状ーロコモティブシンドロームや虚弱との関連も含めてー. 第28回日本臨床リウマチ学会. 2013年12月1日. 千葉

19) 原田敦. 転倒と骨折. CBC テレビ「イッポウ」16:50-19:00. 2014年1月13日. 名古屋

20) 原田敦. サルコペニアの現状と今後. 三重県医師会 スポーツ医学研修会. 2014年2月2日. 津

21) 原田敦. 加齢性筋肉減少症-サルコペニアについて. H26 札幌市整形外科医会学術講演会. 2014年2月8日. 札幌

22) 原田敦. 高齢者の転倒予防. 第14回介護保険に関する懇話会 豊田加茂医師会. 2014年2月27日. 豊田

23) 根本哲也、久保田怜、原田敦. 骨補強

効果のコンピュータシミュレーションによる評価. 第8回日本CAOS研究会. 2014年3月7日. 横浜

24) 原田敦. 大腿骨近位部骨折の予防. 上飯田アーバント. 2014年3月8日. 名古屋

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1 サルコペニア診断アルゴリズム

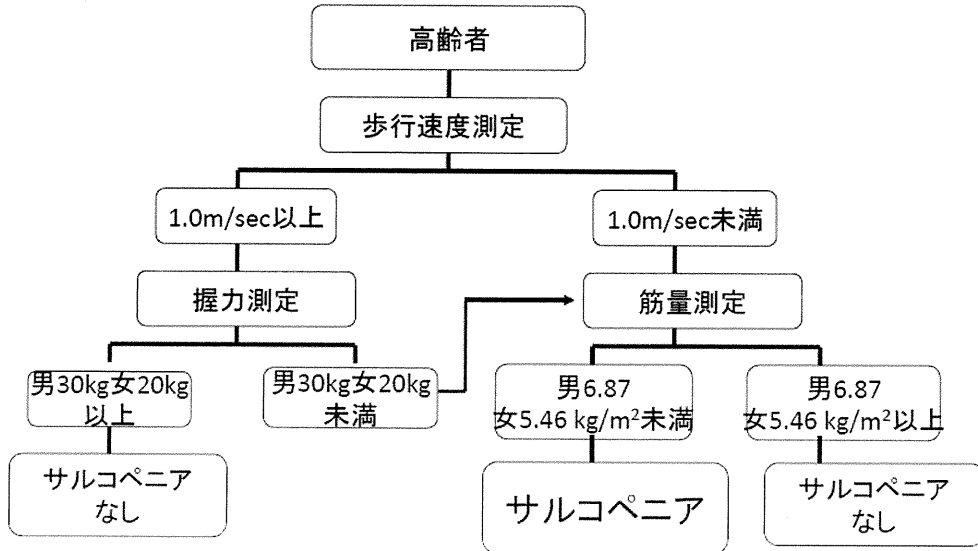


図2 臨床試験の流れ

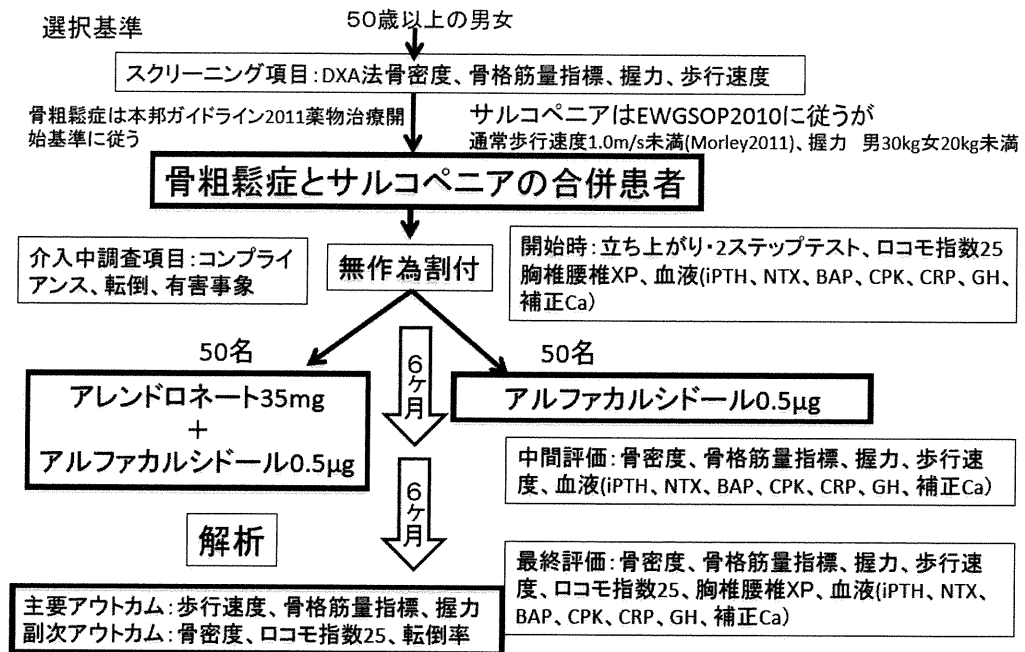


表 ロコモテスト基準値

- 立ち上がりテスト

50-69歳	片脚	40cm
70歳以上	両脚	10cm

- 2ステップテスト

	男性	女性
50-59歳	1.56未満	1.48未満
60-69歳	1.53未満	1.45未満
70-79歳	1.42未満	1.36未満

- ロコモ25

	点数
50-59歳	7.6点以上
60-69歳	9.7点以上
70-79歳	12.8点以上

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

骨粗鬆症患者の体組成と薬物治療による変化における脂溶性ビタミンの役割
—ビタミンKの作用における個人差に関する検討—

研究分担者 細井孝之 国立長寿医療研究センター 先端診療部 客員研究員

研究要旨

骨粗鬆症治療薬としても用いられているビタミンKは血液凝固系以外にも多様な生体機能に影響を及ぼすことが知られている。近年筋肉細胞にもビタミンK依存性蛋白質の遺伝子が発現されていることが示唆された。今回の研究はビタミンKがガンマカルボキシラーゼ（GGCX）の補酵素として働く際の作用が、GGCX 遺伝子の機能的一塩基多型によって異なる可能性を検討した。

A. 研究目的

骨粗鬆症の治療薬は骨代謝のみならず多方面の生体機能に作用することが注目されている。中でも骨格筋に対する望ましい作用を骨粗鬆症治療薬が備えていることが確認されれば、転倒予防効果が期待されることになり、骨粗鬆症薬物療法の目的である骨折発生予防をさらに推し進める可能性が示唆されることになる。ビタミンKは血液凝固に必要なビタミンとして発見されたが、近年は骨代謝に対する作用が注目され、骨粗鬆症治療薬として認可されて久しい。さらに最近、筋肉細胞内にビタミンK依存性蛋白質の遺伝子発現が見いだされ（Zderic TW and Hamilton MT 2012）、骨粗鬆症治療薬としてのビタミンKが筋肉にも作用することが示唆された。我々はビタミンKが補酵素として働くところのガンマカルボキシラーゼ（GGCX）をコードする遺伝子に機能的遺伝子多型性（SNP）GGCX 8762 G>A 遺伝

子多型を見出しており（Bone 2007）、この多型性がビタミンKの作用における個人差に結びつきうることを報告した。本研究はこの機能的 SNP がビタミンKの作用における個人差に関連するかを検討することを目的とした。

本研究は日本女子大学家政学部五関正江教授とそのグループとの共同研究として行われた。

B. 研究方法

- ①対象：研究内容の説明を受け、書面にて同意を得たいずれも20歳台の健常男性97名と健常女性92名。代謝性疾患は除外項目とした。
- ②血液生化学検査：空腹時の静脈血を用いて、血中ビタミンK濃度、血清インタクトオステオカルシン（intact OC）、低カルボキシル化オステオカルシン（undercarboxylated OC, ucOC）、骨型アルカリホスファターゼ（BAP）を測定

した。

- ③GGCX 遺伝子多型タイピング：GGCX 遺伝子多型は、R325Q(974G>A) (dbSNP: rs699664)についてタイピングした。全血から抽出したDNAを用いて当該領域をPCRによって増幅したものについてダイレクトシーケンスを行った。
- ④食事調査：採血直前の3日間の食事記録に基づいて熟練した管理栄養士が食事調査を行い、確立されたソフトウェアを用いて摂取栄養素量を算定した。
- ⑤統計学的解析：対象集団全体、または遺伝子型でわけたグループ別に血中の生化学パラメーターと摂取ビタミンK量との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究の倫理的側面については日本女子大学における倫理委員会で審議され、研究参加からは書面による承諾を得た。

C. 研究結果

野菜からのVK摂取量と血中フィロキノン(PK)は有意な正の相関($r^2=0.021$, $P<0.05$)が認められ、納豆からのVK摂取量と血中メナキノン(MK-7)についても、有意な正の相関がみられた($r^2=0.456$, $P<0.05$)。また、総VK摂取量とucOC/intact OC比は、負の相関がみられた($r^2=-0.213$, $P<0.001$)。遺伝子多型別に納豆からのVK摂取量および血中MK-7とucOC/intact OC比の相関を検討したところ、GG型では有意な負の相関($p<0.001$)が認められたのに対し、GA型ではやや傾向が認められたが有意ではなく、AA型では相関が認められなかった。

D. 考察

骨粗鬆症の発症リスクが高いと考えられているGG型において、納豆からのVK摂取量および血中メナキノン(MK-7)濃度とucOC/intact OC比の有意な負の相関が明らかとなり、個人に対応した望ましいビタミンK摂取により、ucOC/intact OC比を低下させて骨折発症リスクを軽減できる可能性が示された。

E. 結論

ビタミンKがガンマカルボキシラーゼ(GGCX)の補酵素として働く際の作用がGGCX遺伝子の機能的一塩基多型によって異なる可能性が示唆された。ビタミンKと筋肉との関連を検討する際にも個人差とその背景としての遺伝的素因について考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- Takayuki Hosoi, et al: (Toshio Matsumoto, Tositsugu Sugimoto, Takami Miki, Itsuno Gorai, Hideki Yoshikawa, Yoshiya Tanaka, Sakae Tanaka, Masao Fukunaga, Teruki Sone, Tetsuo Nakano, Masako Ito, Shigeyuki Matsui, Toshiyuki Yeneda, Hideo Takami, Toshitaka Nakamura) Results of 2-year data from denosumab fracture intervention randomized placebo controlled

- trial(direct). Osteoporosis International. Vol.24, suppl 1. S177.
- osteoporosis in young adults. Asia Pac J Clin Nutr. Vol.22, No.4. p. 646-654.
- Atsushi Suzuki, Takayuki Hosoi, et al:(Junichi Takada, Noriaki Yamamoto, Hideaki Ishibashi, Akio Tomita, Masakazu Miura, Kiyoshi Tanaka, Rikushi Morita, Yoshitomo Takaishi, Hiroaki Ohta, Ikuko Ezawa, Hajime Orimo). Patienta society in japan. Osteoporosis International. Vol.24, suppl 1. S379
 - Natsuko Sogabe, PhD, et al:(Keiko Tanabe MSc, Mayu Haraikawa MSc, Yutaka Mabuoka DDS, PhD, Hideo Orimo MD, PhD, Takayuki Hosoi MD, PhD, Masae Goseki-Sone PhD:)Association between serum bone-specific alkaline phosphatase activity, biochemical parameter, and functional phosphatase gene in a Japanese population. Asia Pac J Clin Nutr. Vol.22, No.1. p.160-165. 2013.
 - Mayu Haraikawa PhD, et al:(Naoko Tsugawa PhD, Natsuko Sogabe PhD, Rieko Tanabe MSc, Yuka Kawamura MSc, Toshio Okano PhD, Takayuki Hosoi MD, PhD, Masae Goseki-Sone PhD) Effects off gamma-glutamyl carboxylase gene polymorphis(R325Q)on the association between dietary vitamin K intake and gamma-carboxylation of
- 2.学会発表
なし
- H.知的財産の出願・登録状況
- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

分担研究報告書

地域住民におけるサルコペニアに関する縦断的研究

研究分担者 下方浩史 名古屋学芸大学大学院教授

研究協力者 幸 篤武 高知大学人文社会科学系教育学部門

研究要旨 今年度は、65 歳以上の地域住民を対象に、サルコペニアと 6 年後までの ADL 低下リスクについて検討した。日本人の中高齢者集団を対象とする解析の結果、血中の遊離テストステロンレベルの低値は筋量サルコペニアの発症予測に有用である可能性が示された。一方で、AR-CAG リピート数の多寡によって、遊離テストステロンと筋量の関連は異なることが明らかとなり、AR-CAG リピート数が少ない場合と比較して AR-CAG リピート数が多い場合において、血中の遊離テストステロンレベルは筋量をより反映することが示唆された。

A. 研究目的

サルコペニアは虚弱の中核的病態の一つであり、少子高齢化が進む日本においてその対策が急務である。サルコペニアの予防・治療戦略を構築する上で、サルコペニアの有症率や危険因子の把握は不可欠であり、将来のサルコペニア発症を予測し得るバイオマーカーの開発は重要である。

今年度は、強い筋蛋白同化作用を有するテストステロンと四肢筋量の関連についてテストステロンの分画ごとに検討を行い、血中のテストステロンレベルがサルコペニアの発症を予測するバイオマーカーとして有用であるかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 中高年男性における筋量サルコペニ

アと関連するテストステロンレベル

1) 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第 1 次調査から第 6 時調査までに参加した、40 歳以上の男性 957 名を対象とし、延べ 4,187 回、または 2,010 回の測定データを解析に用いた。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民から無作為に抽出されている。NILS-LSA は平成 9 年より開始された、老化および老年病の実態と要因を明らかにするための疫学研究である。平成 11 年に第 1 次調査を終了し、以後 2 年ごとに追跡調査を実施している。調査は無作為に抽出された地域住民（観察開始時年齢 40 歳から 79 歳まで）を対象に施設内に設けら

れた検査センターで年間を通じて毎日7名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行うものである。

2) 測定項目

① 四肢筋量

四肢筋量の評価は、二重エネルギーX線吸収法(DXA)を用いて測定された四肢の除骨除脂肪重量を筋重量と見なし、筋重量を身長²で除した Skeletal muscle index (SMI) を指標とした。サルコペニアのカットオフポイントは SMI の日本人若年成人平均値マイナス2標準偏差である 6.87kg/m²とした。

② テストステロン

第1次調査時において、全ての対象者より早朝採血にて得た血液から、総テストステロン(TT)、遊離テストステロン(FT)濃度を測定した。また、対象者の約半数に当たる455名より性ホルモン結合グロブリン(SHBG)濃度を測定した。血中SHBG、TTおよびアルブミン濃度を基に、cFT濃度を算出した。テストステロン濃度のカットオフポイントは、40歳代の日本人男性の平均値マイナス2標準偏差とし、対象者を二群に分類した。

3) 解析方法

10年間の縦断データを用いて、サルコペニアの発症リスクについて、ロジスティック回帰を拡張し繰り返しデータの解析が可能な一般化推定方程式(GEE)により求めた。調整項目は年齢、余暇身体活動量、栄養摂取量(総エネルギー、総タンパク質、ビタミンD)、既往歴(脳卒中、心疾患、がん、糖尿病、骨粗鬆症、

関節炎)、喫煙の有無、とした。統計解析には SAS Ver. 9.3 を用いた。

2. 中高年女性における筋量サルコペニア発症と関連するテストステロンレベル

1) 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第1次調査と第5時調査の両方に参加し、解析に必要なデータに欠損の無い40歳以上の女性430名を対象とした。

2) 測定項目

① 四肢筋量

四肢筋量の評価は、DXAを用いて測定された四肢の除骨除脂肪重量を筋重量と見なし、筋重量を身長²で除した SMI を指標とした。サルコペニアのカットオフポイントは SMI の日本人若年成人平均値マイナス2標準偏差である 5.46kg/m²とした。

② テストステロン

第1次調査時において、全ての対象者より早朝採血にて得た血液から、TT、FT濃度を測定した。対象者の分類はアンドロゲン濃度を基に、TTは三分位点で、またFTはRIAの検出限界値である0.7pg/ml未満をLow群とし、残りを等分した3群に分けた(それぞれLow, Middle, High群とした)。

3) 解析方法

8年間の縦断データを用いて、サルコペニア発症のオッズ比をロジスティック回帰分析により求めた。調整項目は年齢、BMI、余暇身体活動量、栄養摂取量(総エネルギー、総タンパク質、ビタミンD)、血中CRP濃度、既往歴(心疾患、骨粗鬆

症、関節炎)、月経の有無、喫煙の有無、とした。統計解析には SAS Ver. 9.3 を用いた。

3. アンドロゲン受容体遺伝子 (AR) 多型とテストステロンの相互作用が中高齢者の四肢筋量に与える影響

1) 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第 1 次調査に参加した 1,139 名のうち、血中 SHBG 濃度を測定し、かつ解析に必要なデータに欠損の無い 40 歳以上の男性 461 名、女性 432 名を対象とした。

2) 測定項目

① 四肢筋量

四肢筋量の評価は、DXA を用いて測定された四肢の除骨除脂肪重量を筋重量と見なし、筋重量を身長²で除した SMI を指標とした。

② テストステロン

早朝採血にて得た血液から、TT、SHBG、アルブミン濃度を測定した。これらを基に cFT 濃度を算出した。

③ 血中リンパ球より DNA を抽出し、PCR にて増幅の後、DNA シーケンサー (Prism 3100, Applied Biosystems) により AR-CAG リピート数 (rs4045402) を測定した。対象者 461 名の平均 CAG リピート数は男性が 23.1 回、女性が 22.8 回であった。従って、CAG リピート数 23 回未満を Short (S) アレル、23 回以上を Long (L) アレルとして分類し、男性は S 群および L 群の 2 群に、また女性は SS 群、SL 群、LL 群の 3 群に分けた。

3) 解析方法

従属変数に SMI、独立変数にテストステロン (TT, bioT, cFT)、CAG リピート群 (S 群, L 群)、およびテストステロン×CAG リピート群の交互作用項を投入した一般線形モデルを用いた。交互作用項が有意 ($p < 0.05$) の場合、CAG リピート群ごとに傾きを比較した。調整項目の異なる複数のモデルを設定し、解析を実施した (モデル 1 調整無し; モデル 2 年齢、喫煙の有無; モデル 3 年齢、喫煙の有無 BMI、余暇身体活動量、総エネルギー摂取量、糖尿病既往歴の有無)。統計解析には SAS Ver. 9.3 を用いた。

(倫理面への配慮)

全ての研究は「疫学研究における倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行った。NILS-LSA に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理審査委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一個人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントを行い、本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータを全て集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

男性を対象とする縦断解析の結果、筋

量サルコペニアと遊離テストステロンとの間に関連を認めた(表1)。FT高値群(7.7pg/ml以上)に対するFT低値群(7.7pg/ml未満)の筋量サルコペニアの調整済みオッズ比は1.83(95%信頼区間[CI] 1.04-3.22)であった。またcFT高値群(46.3pg/ml以上)に対するcFT低値群(46.3pg/ml未満)の筋量サルコペニアの調整済みオッズ比は2.14(95%CI 1.06-4.33)であった。一方、TTでは有意な関連を認めなかった。

女性を対象とする縦断解析の結果、男性と同様に筋量サルコペニアと遊離テストステロンとの間に関連を認めた(表2)。High群(1.2pg/ml以上)に対するLow群(0.7pg/ml未満)の筋量サルコペニアの調整済みオッズ比は3.59(95%CI 1.25-10.34)であった。また群間を通じてオッズ比の傾向性の検定を行ったところ、有意な負の傾向を認めた($p < 0.01$)。一方、TTでは筋量サルコペニアと有意な関連を認めなかった。

男性を対象に、AR遺伝子型とテストステロンの相互作用が四肢筋量に与える影響について一般線形モデルを用いて解析した結果、CAGリピートとテストステロンの有意な交互作用は、cFTにおいて認められた(表3; 各 $p < 0.01$)。SMIを目的変数とし、cFT濃度を基にCAGリピート群間の傾きを比較したところ(図1左)、L群に有意な正の傾きが認められた(cFT slope=0.007; 各 $p < 0.01$)。一方、S群では傾きは有意ではなかった。

女性を対象に、AR遺伝子型とテストステロンの相互作用が四肢筋量に与える影響について一般線形モデルを用いて解

析した結果、SS群 vs. SL+LL群の遺伝子型の組み合わせにおいてcFTとARの有意な交互作用が認められた(表4; $p < 0.05$)。SMIを目的変数とし、cFT濃度を基にCAGリピート群間の傾きを比較したところ(図1右)、SL+LL群に有意な正の傾きが認められた(cFT slope=0.149; 各 $p < 0.0001$)。一方、SS群では傾きは有意ではなかった。

D. 考察

サルコペニアは身体の虚弱と強く関連し、要支援・要介護の発生の潜在的要因となる。サルコペニアの出現頻度は高齢になるほど高くなるため、日本社会の高齢化に伴って今後急速に有病者数が増大し、介護や医療費負担の急騰が予想される。従って、サルコペニアの危険因子を明らかにするとともに、将来的な発症予測を可能とする簡便なバイオマーカーの開発が、サルコペニアの治療予防戦略を構築する上で、重要といえる。

日本人中高齢者を対象とした今回の検討で、男女ともに総テストステロンではなく、遊離テストステロンの低値が筋量サルコペニアの発症に強く関与していることが明らかとなった。海外では総テストステロンとサルコペニアとの関連が報告されている。これは日本人の場合、遊離テストステロンは加齢に伴う減少が認められるのに対し、総テストステロンの減少は認められないことが影響していたと考えられる。

また興味深いことに、本研究において遊離テストステロンが四肢の筋量へ及ぼす影響はAR-CAGリピート数の多寡によ

って異なることが明らかとなった。本研究では、CAGリピート数が多い場合、筋量は遊離テストステロンレベルの影響を強く受ける結果となっており、遊離テストステロンの低値と関連したサルコペニア発症の危険度は、CAGリピート数が少ない群と比較して多い群で、高い可能性が推察される。一般にARのテストステロンに対する感受性はCAGリピート数が多い場合に低いとされ、代償性に血中のテストステロンレベルは高くなる傾向にある。とりわけ男性では、加齢に伴う性腺機能の低下により生理活性をもつ遊離テストステロンは顕著に減少するため、筋量を保持することが難しくなると考えられる。対照的に、CAGリピート数が少ない場合、ARのテストステロンに対する感受性は高いため、加齢に伴う遊離テストステロンの減少が筋量の保持に及ぼす影響は限定的であったと考えられる。

E. 結論

日本人の中高齢者集団を対象とする解析の結果、血中の遊離テストステロンレベルの低値は筋量サルコペニアの発症予測に有用である可能性が示された。一方で、AR-CAGリピート数の多寡によって、遊離テストステロンと筋量の関連は異なることが明らかとなり、AR-CAGリピート数が少ない場合と比較してAR-CAGリピート数が多い場合において、血中の遊離テストステロンレベルは筋量をより反映することが示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H. The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal study. J Am Geriatr Soc 61(3): 452-453, 2013.
- 2) 安藤富士子、大塚礼、北村伊都子、甲田道子、下方浩史. 「かくれメタボ」の日本人有所見者数の推計-無作為抽出地域住民コホートNILS-LSAから. 日本未病システム学会雑誌 19(2): 1-6, 2013.
- 3) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史. 成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響. 日本未病システム学会雑誌 19(2): 88-92, 2013.
- 4) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、河島洋、柴田浩志、安藤富士子、下方浩史. トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴～地域在住の中老年男女における検討～. 日本未病システム学会雑誌 19(2): 125-130, 2013.
- 5) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H. Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions

with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids* 48(7): 719-727, 2013.

6) Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int* 13: 1010-1017, 2013.

7) Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T. Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10): 541-546, 2013.

8) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).

9) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment.

PLoS One 8(4): e61483, 2013.

10) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 47(6-7): 498-506, 2013.

11) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H. Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Scientific Reports* 3: 1818, 2013.

12) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H. Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psychol Res* 55: 378-389, 2013.

13) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 123: E59-E65, 2013.

14) Kitamura I, Koda M, Otsuka R,

Ando F, Shimokata H. Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

15) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. *J Bone Miner Metab* (in press).

16) 今井具子、加藤友紀、大塚礼、安藤富士子、下方浩史. 中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性. *日本未病システム学会雑誌* 19(2): 93-97, 2013.

17) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史. 高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討. *発達心理学研究* (印刷中).

18) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of

elderly people. *Health* (in press).

19) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R. Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

20) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* (in press).

21) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史. 地域在住中高年者のアミノ酸摂取量－食品アミノ酸成分表の新規構築による推定. *栄養学雑誌* 71(6): 299-310, 2013.

22) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shiomokata H. Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

23) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal

Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study J Bone Miner Metab (in press).

24) 下方浩史、安藤富士子. 検査基準値の考え方ー医学における正常と異常ー. 日本老年医学会雑誌 50(2): 168-171, 2013.

25) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニア、虚弱の疫学ー日本人データから. Bone Joint Nerve 3: 67-74, 2013.

26) 下方浩史、安藤富士子. 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌 19(2): 29-35, 2013.

27) 大塚礼、下方浩史、安藤富士子. 高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriatric Medicine 51(4): 365-369, 2013.

28) 加藤友紀、下方浩史、安藤富士子. 高齢者のうつと栄養. Geriatric Medicine 51(4): 393-397, 2013.

29) 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史. LOCOMO スタディ. 最新の骨粗鬆症学ー骨粗鬆症の最新知見ーXI. 大規模臨床試験の概要・住民コホート研究の概要. 日本臨床 71 巻増刊号 2: 642-645, 2013.

30) 下方浩史、安藤富士子. 高齢者の基準値の考え方. 検査結果をどう読むか?

JOHNS 29(9): 1377-1380, 2013.

31) 安藤富士子、下方浩史. 果実・果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割、果実とその加工品の話、食品と容器 54(9): 530-535, 2013.

32) 下方浩史、安藤富士子. 老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明. Geriatric Medicine 51(9): 895-899, 2013.

33) 鈴木隆雄、下方浩史. 加齢性筋肉減少症(サルコペニア)の基礎と臨床. Locomotive Pain Frontier 2(2): 80-85, 2013.

34) 下方浩史. 高齢者糖尿病の療養指導. 検査データの見方・説明の仕方. 糖尿病診療マスター(印刷中)

35) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの診断と評価. サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養. 臨床栄養(印刷中).

36) 幸篤武、下方浩史. 地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態. 医学のあゆみ(印刷中)

37) 下方浩史、安藤富士子. 虚弱の危険因子. Medical Rehabilitation(印刷中)

38) 下方浩史、安藤富士子. 虚弱の危険因子. 高齢者におけるリハビリテーショ

ンの阻害因子とそれに対する一般的対応.
Geriatric Medicine (印刷中)

39) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. わが国におけるサルコペニアの診断と実態—日本人における診断. サルコペニア—その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編)、医歯薬出版、東京、pp35-40, 2013.

40) 加藤友紀、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの栄養ケア BCAA. サルコペニア—その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編)、医歯薬出版、東京、pp.116-121, 2013.

41) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. 罹患の実態について教えてください. サルコペニア 24 のポイント(関根里恵、小川純人編)、フジメディカル出版、東京、pp.17-21, 2013.

42) 安藤富士子、下方浩史. サルコペニア高齢者の特徴は? サルコペニア 24 のポイント(関根里恵、小川純人編)、フジメディカル出版、東京、pp.22-26, 2013.

43) 下方浩史. 高齢期における生活習慣病の予防—喫煙と飲酒. *Advances in Aging and Health Research* 2013 高齢期における生活習慣病. 長寿科学健康財団. 愛知 pp159-167, 2013.

44) 下方浩史. 「養生訓」に学ぶ! 病気にならない生き方. 素朴社、東京、2013.

45) 下方浩史. 病因と死因の現状と課題.

介護福祉事典(日本介護福祉学会編). ミネルヴァ書房、東京、2014(印刷中)

46) 下方浩史. 地域在住高齢者における要介護化の危険因子. *Advances in Aging and Health Research* 2014 長寿科学研究業績集「在宅の高齢者を支える—医療、介護、看取り—」. 長寿科学健康財団. 愛知(印刷中).

47) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの有症率と危険因子. サルコペニアの運動療法—エビデンスと実践(島田裕之編)、医歯薬出版、東京(印刷中).

48) 下方浩史. 高齢者の定義および人口動態. 老年学(改訂第4版). 標準理学療法学・作業療法学. 専門基礎分野. 大内尉義(編) 医学書院、東京(印刷中).

49) 下方浩史. 栄養疫学. ウエルネス公衆栄養学 2014(前大道教子、松原知子編)、医歯薬出版、東京(印刷中).

2. 学会発表

1) 大菅陽子、吉田正貴、安藤富士子、下方浩史. 頸動脈超音波検査は4年後の夜間頻尿を予測できるか. 第101回日本泌尿器科学会総会、札幌、2013年4月25日.

2) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、安藤富士子. メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状(LUTS)の発生に与える影響についての検討—4年間の縦断的研究

究一．第 26 回日本老年泌尿器科学会、横浜、2013 年 5 月 17 日．

3) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史．ロコチェックの陽性項目による意義・有用性の検討－陽性高頻度 3 項目の運動機能評価の比較－．第 86 回日本整形外科学会学術総会、広島、2013 年 5 月 24 日．

4) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史．一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討．第 86 回日本整形外科学会学術総会、広島、2013 年 5 月 24 日．

5) 大塚礼、下方浩史．中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能に関する長期縦断疫学研究．第 67 回日本栄養・食糧学会大会、名古屋、2013 年 5 月 26 日．

6) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史．知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの相互作用－8 年間の縦断データの解析－．第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日．

7) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史．高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目（ロコチェック）の有用性の検討．第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日．

8) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史．60 歳以上男女での血清 DHA, EPA 濃度と 10 年後の認知機能低下との関連．第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日．

9) 佐竹昭介、下方浩史、千田一嘉、近藤和泉、鳥羽研二．基本チェックリストの質問領域と健康障害発生の関連性．第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日．

10) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史．成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討．第 55 回日本老年社会科学大会、大阪、2013 年 6 月 6 日．

11) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

12) Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K. The predictive validity of the Kihon Checklist for identifying frailty in a community-dwelling older population. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

- 13) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Kato Y, Imai T, Shimokata H. The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, June 25, 2013.
- 14) Lee S, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim H, Ando F, Shimokata H. The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population: An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, June 25, 2013.
- 15) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M. Hidden obesity and risk of life-style related disease in the elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, June 26, 2013.
- 16) 大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史. 血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ～中高年男女における検討～. 第 49 回日本循環器病管理予防学会、金沢、2013 年 6 月 14 日.
- 17) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史. 地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連. 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、札幌、2013 年 6 月 21 日.
- 18) Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H. The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. The 20th IFOS World Congress, Seoul, June 3, 2013.
- 19) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H. Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
- 20) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H. Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.
- 21) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史. 血中必須脂肪酸と短期記憶に関する大規模地域住民での縦断的研究. 第 9 回必須脂肪酸と健康研究会. 大阪、2013 年 8 月 2 日.

22) 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、大塚礼、下方浩史。カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響－地域在住中高年者を対象とした8年間の縦断研究－。第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日。

23) 幸篤武、安藤富士子、小坂井留美、大塚礼、下方浩史。アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響。第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月21日。

24) 小坂井留美、安藤富士子、金興烈、幸篤武、大塚礼、下方浩史。中高年期における握力の縦断変化の性差。第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月22日。

25) 今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史。経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況。第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日。

26) 富田真紀子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史。中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月20日。

27) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史。高

齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月20日。

28) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史。成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月19日。

29) Shimokata H. A longitudinal study of frailty and aging in Japan. Symposium: Frailty in the older people: dynamic perspectives. The 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Venice, Italy, October 4, 2013.

30) 下方浩史。高齢社会の現状と問題点。プレナリーセッション耳鼻咽喉科医と高齢社会。第27回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、名古屋、2013年11月16日。

31) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、大塚礼、安藤富士子。地域在住の中高齢者における総身体活動量と4年後の夜間頻尿発生との関連についての検討。第63回日本泌尿器科学会中部総会、名古屋、2013年11月29日。

32) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史。地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究。第20回日本未病システム学会学術